

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS



PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

REC'D 19 OCT 2005

WELCHER DIE PCT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LTS 2003/004 PCT		WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/006659		Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 19.06.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 27.06.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/00			
Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG			
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 4 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>			
Datum der Einreichung des Antrags 16.12.2004		Datum der Fertigstellung dieses Berichts 18.10.2005	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Bevollmächtigter Bediensteter Villa Riva, A Tel. +49 89 2399-8404 	

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006659

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*:

Beschreibung, Seiten

1-16

In der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-19

eingegangen am 21.04.2005 mit Telefax

- ☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll
3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006659

Feld Nr. V · Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|------------------------------|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 2,15 |
| | Nein: Ansprüche 1,3-14,16-19 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche |
| | Nein: Ansprüche 1-19 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-19 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: EP 0 386 960 A, beschreibend thermoreversible Gelzusammensetzungen mit Filmbildnern, Wasser und pH-Regulation zur topischen, transdermalen und transmukosalen Behandlung von Krankheiten;
D2: WO 99/53897 A, das pH-regulierte Filmzusammensetzungen zur vaginalen Behandlung von HSV und HIVinfekten offenbart;
D3: EP 0 622 074 A, das eine transdermale Zusammensetzung zur Verabreichung von Butyrophenonen mit reguliertem pH-Wert offenbart;
D4: Eaimtrakarn Sudarat et al, International Journal Of Pharmaceutics Bd. 224, Nr. 1-2, (2001), Seiten 61-67, das beschreibt, wie Mukoadhäsion von der Natur des filmbildenden Polymers und vom pH-Wert des Zielorgans beeinflusst wird;
D5: US 2003/091644 A1, das Peroxid und pHsenkendes filmbildendes Polymer zur Behandlung von vaginalen Infekten offenbart

Solange nicht anders angegeben, verweist man auf die im Recherchebericht erwähnten Stellen.

Filmförmige Darreichungsformen für topische, transdermale und transmukosale Verabreichung von Wirkstoffen sind aus D1-D5 schon bekannt. Sie enthalten filmbildende Polymere und Lösungsmittel (meistens Wasser) wie in der gegenwärtigen Anmeldung. Auch die Anpassung des pH-Wertes der Zusammensetzung je nach Bedürfnis ist im Stand der Technik schon bekannt. Schleimhäute können aber pH Werte von etwa 1 oder weniger (z.B. im menschlichen Magen) bis etwa 9 (Darm) annehmen. Daraus folgt, dass die Definition des pH Wertes der Zusammensetzung im Zusammenhang mit dem pH-Wert der Zielschleimhaut gegenüber dem Stand der Technik nicht einschränkend ist. Insbesondere wird auf D4 hingewiesen, wo der Polymerfilm durch Entfernung des Lösungsmittels zubereitet, mit Hilfsstoffen versehen, in Teilen geeigneter Größe

geschnitten und in trockener Form verabreicht wird.
Der Gegenstand der gegenwärtigen Ansprüche 1,3-14,16-19 genügt nicht den
Neuheitserfordernissen von Art. 33(1) und (2) PCT.

Sollte eine spezifische neue Zusammensetzung identifizierbar sein, könnte sie gegenüber
dem zitierten Stand der Technik unter Umständen als erfinderisch betrachtet werden (PCT
Art. 33(1) und (3)), weil in den zitierten Dokumenten die Problematik der
Schleimhautirritation nicht angesprochen wird.

Ansprüche

1. Filmförmige Darreichungsform zur trans mukosalen Verabreichung von Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet,
 - dass die Darreichungsform ein getrockneter Film ist, und
 - dass der pH-Wert der Basismasse zur Herstellung der Darreichungsform, umfassend ein Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, mindestens ein matrixbildendes Polymer und mindestens einen Wirkstoff, während ihrer Herstellung an den physiologischen pH-Wert der für die Applikation vorgesehenen Schleimhaut angenähert oder angepasst wurde, und
 - dass der/die Wirkstoff(e) aus der aus pharmazeutischen Wirkstoffen und Aromastoffen bestehenden Gruppe ausgewählt ist/sind.
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel oder zumindest als eines der Lösungsmittel des Lösungsmittelgemisches Wasser verwendet wird.
3. Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das matrixbildende Polymer aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Polyvinylalkohol, Cellulosederivaten wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose, Carboxymethylcellulose sowie Ethyl- und Propylcellulose, Stärke und Stärkederivaten, Gelatine, Polyvinylpyrrolidone, Gummi arabicum, Pullulan, Acrylaten, Dextran, Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polyethylenoxid-Polymere, Polyacrylamide, Polyethylenglykol, Kollagen, Alginate, Pektine, Traganth, Chitosan, Alginsäure, Arabinogalactan, Galactomannan, Agar-Agar, Agarose, Carrageen, und natürliche Gummien besteht.

4. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Polymeranteil 5 bis 95 Gew.-%, vorzugsweise 15 bis 75 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Darreichungsform, beträgt.
5. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an pharmazeutischem Wirkstoff 0,1 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Darreichungsform, beträgt.
6. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an Aromastoff 0,1 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Darreichungsform, beträgt.
7. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert der Basis-
masse auf einen Wert im Bereich zwischen 5 und 9, vorzugsweise im Bereich zwischen 6 und 8,5 und besonders bevorzugt im Bereich zwischen 6,5 und 8 eingestellt wurde.
8. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert mit Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Salzsäure, Phosphorsäure oder einem Puffersystem wie beispielsweise Phosphatpuffer eingestellt wurde.
9. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie mucoadhäsiv ist.
10. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, sie zerfallsfähig ist.
11. Darreichungsform nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie innerhalb von 15 min, vorzugsweise in-

nerhalb von 3 min und besonders bevorzugt innerhalb von 60 s nach Einbringen in ein wässriges Medium zerfallen ist.

12. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie mehrschichtig ist.

13. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen oder mehrere Hilfsstoffe aus der Gruppe enthält, die Füllstoffe, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Aromastoffe, Duftstoffe, Emulgatoren, Weichmacher, Süßstoffe, Konservierungsmittel, permeationsfördernde Substanzen und Antioxidantien umfasst.

14. Darreichungsform nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an Hilfsstoffen bis zu 30 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Darreichungsform, beträgt.

15. Verwendung der Darreichungsform nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur oralen, gingivalen, vaginalen oder rektalen Applikation.

16. Verfahren zur Herstellung einer filmförmigen, Darreichungsform zur transmukosalen Verabreichung von Wirkstoffen, umfassend

- das Herstellen einer Basismasse umfassend ein Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, mindestens ein matrixbildendes Polymer und mindestens einem Wirkstoff,
- das Annähern oder Anpassen des pH-Wertes der Basismasse an den physiologischen pH-Wert der für die Applikation der Darreichungsform vorgesehenen Schleimhaut,
- das Extrudieren der Masse,
- das Trocknen des feuchten Films, und
- das Vereinzeln der Darreichungsform,

wobei der/die genannte(n) Wirkstoff(e) aus der aus pharmazeutischen Wirkstoffen und Aromastoffen bestehenden Gruppe ausgewählt ist/sind.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel oder zumindest als eines der Lösungsmittel des Lösungsmittelgemisches Wasser verwendet wird.

18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert der Basismasse auf einen Wert im Bereich zwischen 5 und 9, vorzugsweise im Bereich zwischen 6 und 8,5 und besonders bevorzugt im Bereich zwischen 6,5 und 8 eingestellt wird.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Einstellung des pH-Werts mittels mit Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Salzsäure, Phosphorsäure oder einem Puffersystem wie beispielsweise Phosphatpuffer erfolgt.